ランタスXR注ソロスターに係る
医薬品リスク管理計画書

サノフィ株式会社

（別紙様式）

医薬品リスク管理計画書

平成 27 年 7 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長　殿

住所：東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号
氏名：サノフィ株式会社
代表取締役社長　ファブリス・バスキエラ

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2015 年 7 月 3 日	**薬効分類**	87249
再審査期間	4 年	**承認番号**	22700AMX00700000
国際誕生日	2000 年 4 月 21 日		
販　売　名	ランタス XR 注ソロスター		
有 効 成 分	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 キット（1.5mL）450 単位の注射剤		
用法及び用量	通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。 ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。		
効能又は効果	インスリン療法が適応となる糖尿病		
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備　　考			

変更の履歴
前回提出日： 　該当せず
変更内容の概要： 　該当せず
変更理由： 　該当せず

1　医薬品リスク管理計画の概要

1.1　安全性検討事項

<table>
<tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr>
<tr><td colspan="2">低血糖</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
国内外の臨床試験において、低血糖事象の発現が確認されており、これらの事象は薬理学的にも本剤に起因することが考えられる。また、重度の低血糖等の発現により致死的な転帰に至る可能性も考えられる。
日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤投与群の低血糖症の発現率は、1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験（Basal-Bolus 療法）の日本人患者の併合（日本人 1 型併合）では 98.6%（144/146 例）、2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験及び EFC12347 試験（経口血糖降下薬との併用療法）の日本人患者の併合（日本人 2 型併合）では 80.0%（116/145 例）認められた。
また重篤な有害事象として報告された低血糖症は、日本人 1 型併合で低血糖性意識消失 3.4%（5/146 例）及び低血糖性痙攣 0.7%（1/146 例）、日本人 2 型併合で低血糖症 0.7%（1/145 例）であった。</td></tr>
<tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する
・　市販直後調査
・　使用成績調査

【選択理由】
販売開始直後の 6 か月間において市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。また、製造販売後における当該事象の発現率や重篤度、好発時期についてより詳細に把握するため。</td></tr>
<tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
通常のリスク最小化活動として、以下を実施する
・　添付文書に記載して注意喚起する。

追加のリスク最小化活動として、以下を実施する
・　市販直後調査
・　患者向け資材の作成・配布

【選択理由】
本剤における低血糖の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</td></tr>
</table>

注射部位反応	
	重要な特定されたリスクとした理由： 　国内外の臨床試験において、注射部位反応に関する有害事象が報告されている。 　本事象によりインスリン皮下投与後のインスリン吸収速度が変化し、高血糖や低血糖が発現する可能性が考えられる。 　第Ⅲ相試験における本剤投与群の注射部位反応に関する有害事象は、1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験（Basal-Bolus 療法）の日本人患者の併合において認められなかった。2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験及び EFC12347 試験（経口血糖降下薬との併用療法）の日本人患者の併合では、注射部位反応に関する有害事象として注射部位出血 0.7%（1/145 例）注射部位反応 0.7%（1/145 例）及び注射部位腫脹 0.7%（1/145 例）が認められた。重篤な有害事象は報告されなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 　【内容】 　通常の医薬品安全性監視活動 　追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する 　・　市販直後調査 　・　使用成績調査 　【選択理由】 　販売開始直後の 6 か月間において市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。また、製造販売後における当該事象の発現率や重篤度、好発時期についてより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 　【内容】 　通常のリスク最小化活動として、以下を実施する 　・　添付文書に記載して注意喚起する。 　追加のリスク最小化活動として、以下を実施する 　・　市販直後調査 　【選択理由】 　本剤における注射部位反応の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

過敏反応	
	重要な特定されたリスクとした理由： 　国内外の臨床試験において、ショック、アナフィラキシー等の過敏反応に関する有害事象の発現が確認されている。即時型アレルギー反応では、全身性皮膚反応、血管浮腫、気管支痙攣、低血圧及びショックを伴う場合があり、生命を脅かす可能性も考えられる。 　第Ⅲ相試験における本剤投与群の過敏反応に関する有害事象は、1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験（Basal-Bolus 療法）の日本人患者の併合では 14.4%（21/146 例）、2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験及び EFC12347 試験（経口血糖降下薬との併用療法）の日本人患者の併合では、11.0%（16/145 例）認められた。主な事象は湿疹〔日本人 1 型併合 3.4%（5/146 例）、日本人 2 型併合 2.1%（3/145 例）〕、接触性皮膚炎〔日本人 1 型併合 1.4%（2/146 例）、日本人 2 型併合 1.4%（2/145 例）〕等であった。重篤な有害事象は報告されなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 　【内容】 　通常の医薬品安全性監視活動 　追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する 　・　市販直後調査 　・　使用成績調査 　【選択理由】 　販売開始直後の 6 か月間において市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。また、製造販売後における当該事象の発現率や重篤度、好発時期についてより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 　【内容】 　通常のリスク最小化活動として、以下を実施する 　・　添付文書に記載して注意喚起する。 　追加のリスク最小化活動として、以下を実施する 　・　市販直後調査 　【選択理由】 　本剤における過敏反応の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
投薬過誤（インスリン取り違え）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 糖尿病患者は様々なインスリン製剤を併用し治療を行うため、投薬過誤（インスリン取り違え）のリスクがある。関連する事象として低血糖が最も多く報告されており、重症化するおそれがある。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する ・　市販直後調査 【選択理由】 販売開始直後の6か月間において市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する ・　添付文書及び取扱説明書に記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する ・　市販直後調査 ・　医療従事者向け資材の作成・配布 ・　患者向け資材の作成・配布 【選択理由】 本剤における適正な使用方法に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： 　一般的に、インスリン、インスリンアナログ及びインスリン様成長因子-1（IGF-1）は、新生物の増殖を促進する可能性が示唆されている。しかし、インスリン　グラルギンについては、悪性腫瘍のリスク増大を示す報告[1)~4)]と増大を示さない報告[5)~7)]の双方が報告されており、一定の見解は得られていない。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する ・　市販直後調査 【選択理由】 販売開始直後の6か月間において市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動 なし 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する ・　市販直後調査 【選択理由】 本剤における適正な使用方法に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

抗インスリン　グラルギン抗体産生の影響	
	重要な潜在的リスクとした理由： 　抗インスリン抗体は、インスリン抵抗性を増大させる可能性がある。そのため、糖尿病患者の血糖コントロールを困難にする可能性が考えられる。 　EFC12449 試験、EFC12512 試験（以上、12 か月間データ）、EFC12456、EFC12347 試験（以上 6 か月間データ）において、投与期間が限られているものの、抗インスリング グラルギン抗体の産生状況（抗インスリン抗体陽性/陰性、抗体価、ヒトインスリンとの交差反応性）について、投与群による違いは概ね認められなかった。また、本剤の投与期間の長期化に伴い、抗体陽性となる被験者の割合はインスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤（ランタス）とほぼ同様であることが示唆された。 　抗インスリン抗体陰性/陽性、抗体価、ヒトインスリンとの交差反応性ごとの有効性（HbA1c、インスリン投与量）及び安全性（有害事象、注射部位反応、過敏反応、低血糖）の結果からサブグループ間に一貫した傾向は認められず、概ね抗インスリン　グラルギン抗体が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすことはないと考えられた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 　【内容】 　通常の医薬品安全性監視活動 　追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する 　・　市販直後調査 　・　使用成績調査 　【選択理由】 　販売開始直後の 6 か月間において市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。また、本剤の製造販売後における副作用等の発現状況と抗体産生の状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 　【内容】 　通常のリスク最小化活動として、以下を実施する 　　なし 　追加のリスク最小化活動として、以下を実施する 　・　市販直後調査 　【選択理由】 　本剤における抗原性に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

投薬過誤（既存のインスリン製剤に比べ本剤の濃度が高いことに伴う不適切な使用）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 既存のインスリン製剤に比べ本剤の濃度が高いことに伴い以下のリスクが想定される。 1. 取り扱い説明書に従わないことによる針詰まり 針の再使用により針が詰まることがある。インスリン濃度が高くなると、リスクがより高くなる可能性がある。その結果、正しいインスリン量が投与されず、高血糖や低血糖が発現する可能性が考えられる。 2. 本剤の濃度が高いことにより投与量を再計算して使用するおそれ 本剤はキット製剤であり、1 単位刻みで投与単位を設定できるよう設計されており、既承認製剤と濃度が異なることによる投与単位の再計算は不要である。正しいインスリン量が投与されない場合、高血糖や低血糖が発現する可能性が考えられる。 3. インスリン注射器を使用したカートリッジからのインスリンの抜き取り インスリン注射器は 100 単位/mL 用に設計されているため、過量投与となる等、正しいインスリン量が投与されない場合、高血糖や低血糖が発現する可能性が考えられる。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する · 市販直後調査 【選択理由】 販売開始直後の 6 か月間において市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する · 添付文書及び取扱説明書に記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する · 市販直後調査 · 医療従事者向け資材の作成・配布 · 患者向け資材の作成・配布 【選択理由】 本剤における適正な使用方法に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

<table>
<tr><th colspan="2">投薬過誤（投与量の調節を考慮しないインスリン　グラルギン 300 単位/mL とインスリン　グラルギン 100 単位/mL との切り替え）</th></tr>
<tr><td></td><td>重要な潜在的リスクとした理由：
　有効成分が同じインスリン　グラルギン 100 単位/mL 製剤と本剤（インスリン　グラルギン 300 単位/mL）を切り替えるケースが多いと想定される。しかし本剤とインスリン　グラルギン 100 単位/mL 製剤との生物学的同等性は示されておらず、基礎インスリン投与量がインスリン　グラルギン 100 単位/mL 製剤に比べ本剤で増加する傾向がある。インスリン　グラルギン 100 単位/mL 製剤と本剤との切り替え時に高血糖や低血糖を発現する可能性が考えられる。</td></tr>
<tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する
・　市販直後調査
・　使用成績調査

【選択理由】
販売開始直後の 6 か月間において市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。また、製造販売後における他の基礎インスリン製剤から本剤に切り替えた症例及び本剤から他の基礎インスリン製剤へ切り替えた症例について、安全性及び有効性を把握するため。</td></tr>
<tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
通常のリスク最小化活動
・　添付文書に記載して注意喚起する。
追加のリスク最小化活動として、以下を実施する
・　市販直後調査
・　医療従事者向け資材の作成・配布

【選択理由】
本剤における適正な使用方法に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</td></tr>
</table>

重要な不足情報	
	該当なし

参考文献

1) Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009; 52(9):1766-77.
2) Colhoun HM. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetologia. 2009; 52(9):1755-65.
3) Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjornsdottir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies - a population-based follow-up study in Sweden. Diabetologia. 2009; 52(9): 1745-54.
4) Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gunster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia. 2009; 52(9):1732-44.
5) Stürmer T, et al. Cancer incidence among those initiating insulin therapy with glargine versus human NPH insulin. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3517-25
6) Habel LA, et al. Cohort study of insulin glargine and risk of breast, prostate, and colorectal cancer among patients with diabetes. Diabetes Care. 2013 Dec;36(12):3953-60
7) Grimaldi-Bensouda L, et al. ISICA group; Risk of breast cancer by individual insulin use: an international multicenter study. Diabetes Care. 2014 Jan;37(1):134-43

1.2　有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性 (血糖コントロール)	
	有効性に関する検討事項とした理由： 　製造販売後の使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 　使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 　製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。

2　医薬品安全性監視計画の概要

<table>
<tr><th colspan="2">通常の医薬品安全性監視活動</th></tr>
<tr><td colspan="2">通常の医薬品安全性監視活動の概要：
副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討</td></tr>
<tr><th colspan="2">追加の医薬品安全性監視活動</th></tr>
<tr><td colspan="2">市販直後調査</td></tr>
<tr><td></td><td>販売開始直後の 6 か月間において市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全確保措置を講じる。</td></tr>
</table>

使用成績調査	
	【安全性検討事項】 低血糖症、注射部位反応、過敏反応、抗インスリン　グラルギン抗体産生の影響、投薬過誤（投与量の調節を考慮しないインスリン　グラルギン300単位/mLとインスリン　グラルギン100単位/mLとの切り替え） 【目的】 1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者を含む糖尿病患者に対する本剤の使用実態下における本剤投与開始後１年までの安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として実施する。 （１）使用実態下における副作用の発生状況の把握 （２）使用実態下における低血糖の発現状況の把握 （３）未知の副作用 （４）安全性または有効性等に影響を与えると考えられる要因 （５）投与時期に関する情報の収集と、安全性及び有効性への影響の把握 （６）他の基礎インスリン製剤から本剤に切り替えた症例及び本剤から他の基礎インスリン製剤へ切り替えた症例について、安全性及び有効性の把握 【実施計画案】 実施期間：調査期間は販売開始から２年４か月 実施方法：中央登録方式 観察期間：1例あたりの観察期間は、本剤投薬開始から1年間 【実施計画の根拠】 目標症例数：安全性解析対象症例として5,000例 　＜設 定 根 拠＞ 治験の症例数では確認できなかった副作用の検出力（頻度0.1％以上、信頼度95%以上）を確保するために、安全性解析対象症例として3,000例が必要。また、本剤から他のインスリン製剤への切り替え症例における低血糖発現状況を評価するが、切り替え症例数の推定が困難であることを考慮し、より検出力を上げるため本調査の安全性解析対象症例として5,000例を目標とする。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・全症例のデータ固定後、最終報告書を作成・提出する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。 ・安全性検討事項について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、添付文書、医療従事者向け資材及び患者向資材の改訂要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3　有効性に関する調査・試験の計画の概要

<table>
<tr><td colspan="2">使用成績調査</td></tr>
<tr><td></td><td>２．医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。</td></tr>
<tr><td colspan="2">高齢者に関する国際共同試験</td></tr>
<tr><td></td><td>海外では第3相試験として実施されているが、日本では製造販売後臨床試験（EFC13799）として実施する。

【目的】
主要目的:ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量を指標として、HOE901-U300*のランタスに対する非劣性を示す。
*ランタスXR注ソロスターの試験薬名

副次目的：以下の評価項目についてHOE901-U300のランタスに対する優越性を示す。
・ 26週間の投与期間中に、22時00分から翌朝8時59分までに重症又は血糖値70mg/dL（3.9mmol/L）以下の確定低血糖が1回以上発現した患者の割合
・ 26週間の投与期間中に、夜間（0時00分から5時59分）に重症又は血糖値70mg/dL（3.9mmol/L）以下の確定低血糖が1回以上発現した患者の割合
・ 26週間の投与期間中に、発現時間を問わず重症又は血糖値70mg/dL（3.9mmol/L）以下の確定低血糖が1回以上発現した患者の割合
・ ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量

その他の目的：以下の評価項目についてランタスと比較してHOE901-U300の効果を評価する。
・ 26週時にHbA1cが7.5%未満又は7.0%未満である患者の割合
・ 26週間の投与期間中に重症又は血糖値70mg/dL（3.9mmol/L）以下の確定低血糖を発現することなく26週時にHbA1cが7.5%未満又は7.0%未満である患者の割合
・ ベースラインから26週時までの空腹時血糖（FPG）の変化量
・ ベースラインから26週時までの患者報告アウトカム（PRO）スコアの変化量
・ 26週間の投与期間中に、救済治療を必要とした患者の割合

【実施計画】
実施予定期間：2015年9月～2017年1月
試験参加期間：本試験は以下の期間で構成される
・ 4週間のスクリーニング期間
・ HOE901-U300とランタスを比較する26週間の投与期間
・ 2日間の後観察期間

試験デザイン：ランダム化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験

予定被験者数：約920名を割付け（各群460名）、うち、日本人予定被験者数：50例</td></tr>
</table>

	各患者の最長期間は約 30 週+2 日（スクリーニング 4 週間+試験薬投与 26 週間+後観察期間 2 日）である。 【実施計画の根拠】 高齢者について、より多くのデータを収集するため。 【節目となる予定の次期及びその根拠】 試験終了後、治験総括報告書を作成する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

4　リスク最小化計画の概要

<table>
<tr><th colspan="2">通常のリスク最小化活動</th></tr>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動の概要：
・　添付文書及び取扱説明書に記載して注意喚起・情報提供する
・　患者向医薬品ガイド</td></tr>
<tr><th colspan="2">追加のリスク最小化活動</th></tr>
<tr><td colspan="2">市販直後調査</td></tr>
<tr><td></td><td>実施期間：販売開始後 6 か月間
評価、報告の予定時期：調査終了から 2 か月以内</td></tr>
<tr><td colspan="2">医療従事者向け資材の作成・配布</td></tr>
<tr><td></td><td>【安全性検討事項】
投薬過誤（インスリン取り違え）、投薬過誤（既存のインスリン製剤に比べ本剤の濃度が高いことに伴う不適切な使用）、投薬過誤（投与量の調節を考慮しないインスリン　グラルギン 300 単位/mL とインスリン　グラルギン 100 単位/mL との切り替え）

【目的】
本剤の取り扱いに関する適正使用情報を提供し、投薬過誤を防止する。

【具体的な方法】
・　MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
・　企業のホームページに掲載する。

【節目となる時期及び措置】
安全性定期報告作成時点で投薬過誤による副作用発現状況を確認する。本結果からリスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。
報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</td></tr>
</table>

患者向け資材の作成・配布	
	【安全性検討事項】 低血糖、投薬過誤（インスリン取り違え）、投薬過誤（既存のインスリン製剤に比べ本剤の濃度が高いことに伴う不適切な使用） 【目的】 本剤の取り扱いに関する適正使用情報を提供し、投薬過誤を防止する。 【具体的な方法】 ・ MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業のホームページに掲載する。 【節目となる時期及び措置】 安全性定期報告作成時点で投薬過誤による副作用発現状況を確認する。本結果からリスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

5　医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1　医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告の収集、文献調査の実施及び海外措置情報の収集				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	**節目となる症例数／目標症例数**	**節目となる予定の時期**	**実施状況**	**報告書の作成予定日**
市販直後調査	該当せず	・販売開始から6か月後	販売開始時より実施予定	発売から8か月後
使用成績調査	安全性解析対象症例として5,000例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	販売開始後に実施予定	調査終了時の最終報告は再審査申請時を予定

5.2　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査	安全性解析対象症例として5,000例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	販売開始後に実施予定	調査終了時の最終報告は再審査申請時を予定
高齢者に関する国際共同試験 （EFC13799試験）	日本人予定被験者数：50例	登録された全症例のデータ固定が終了した段階で最終報告書を作成する。	販売開始後に実施予定	2016年

5.3　リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要： ・　添付文書及び取扱い説明書に記載して注意喚起・情報提供する。 ・　患者向医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	**節目となる予定の時期**	**実施状況**
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 か月後	販売開始時より実施予定
医療従事者向け資材の作成・配布	安全性定期報告提出時	販売開始時より実施予定
患者向け資材の作成・配布	安全性定期報告提出時	販売開始時より実施予定